



⑮ BUNDESREPUBLIK  
DEUTSCHLAND



DEUTSCHES  
PATENTAMT

⑫ **Offenlegungsschrift**  
⑩ **DE 44 01 554 A 1**

⑥ Int. Cl.<sup>5</sup>:  
**A 61 K 31/135**  
A 61 K 9/52

⑲ Aktenzeichen: P 44 01 554.2  
⑳ Anmeldetag: 20. 1. 94  
㉑ Offenlegungstag: 18. 8. 94

DE 44 01 554 A 1

③① Innere Priorität: ③② ③③ ③①  
16.02.93 DE 43 04 639.8 20.04.93 DE 43 12 695.2

⑦① Anmelder:  
Freund, Andreas, 29664 Walsrode, DE

⑦④ Vertreter:  
Hansmann, D., Dipl.-Ing.; Klickow, H., Dipl.-Ing.  
Dr.-Ing., Pat.-Anwälte, 22767 Hamburg

⑦② Erfinder:  
Denecke, Rainer, Dr.med.vet., 20149 Hamburg, DE

Prüfungsantrag gem. § 44 PatG ist gestellt

- ⑥④ Präparat zur Therapie und Prophylaxe von Erkrankungen, die bei Imbalancen von Plasmalipiden auftreten
- ⑤⑦ Das Präparat dient zur Therapie und Prophylaxe von Erkrankungen, die bei Imbalancen von Plasmalipiden auftreten. Als Wirkstoff ist eine Dosis Droloxifene enthalten.

DE 44 01 554 A 1

BEST AVAILABLE COPY

Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

ATTORNEY DOCKET NUMBER: 10177-211-999  
SERIAL NUMBER: 09/910,388  
REFERENCE: B21

## Beschreibung

Die Erfindung betrifft ein Präparat zur Therapie und Prophylaxe von Erkrankungen, die bei Imbalancen von Plasmalipiden auftreten.

Derartige Krankheitsbilder treten beispielsweise auf, wenn zu hohe Blutfettwerte vorliegen und hierdurch insbesondere das Auftreten von Arteriosklerose begünstigt wird. Wichtige hierbei auftretende Effekte werden beispielsweise im Aufsatz "Biology of Disease" Peter F. Davies, Laboratory Investigation, Vol. 55, No. 1, Seite 5 ff., 1986, beschrieben. Maßnahmen zur Senkung kritischer Werte werden in "One Year Study of Effects of an Oestrogen-Dominant Oral Contraceptive on Serum High-Density Lipoprotein Cholesterol, Apolipoproteins A-I and A-II and Hepatic Microsomal Function", P.V. Luoma, J.E. Heikkinen, C. Ehnholm und P.R. Ylöstalo, European Journal of Clinical Pharmacology (1987), 31 : 563—567, beschrieben. Weitere Erkrankungen, die mit Hilfe von Droloxifene prophylaktisch und therapeutisch beeinflusst werden können, sind primäre und sekundäre Hyperlipoproteinämien (Hypercholesterinämie, Hypertriglyceridämie und die gemischte Hyperlipidämie) sowie Störungen der komplexen Lipide (Lipide), z. B. Sphingolipidosen. Droloxifene senkt auch den Fibrinogenplasma-spiegel, und hat von daher eine ausgeprägte mehrgleisige Wirkungsweise, die von anderen Antihyperlipidämika nicht in der Weise erreicht wird. Die Fibrinogenerhöhung im Blut ist als eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor anzusehen; somit kann festgestellt werden, daß Droloxifene durch seine verschiedenen Ansatzpunkte ausgezeichnete kardioprotektive Eigenschaften aufweist.

Auch die sog. "broad beta disease", die mit stark erhöhtem Risiko zur Arteriosklerose einhergeht, ist für Droloxifene ein Indikationsgebiet. Aufgrund empirischer Beobachtungen ist weiterhin bekannt, daß Hyperlipidämien das Endometriose-Syndrom der Frau negativ beeinflussen.

Hierbei handelt es sich um heterotopische Uterus-Schleimhautanlagen in diversen Geweben die funktionell aktiv sind und somit sehr heterogene Krankheitsbilder induzieren können.

Die bislang bekannten Präparate sind jedoch nicht in ausreichender Weise dafür geeignet, mit geringen Nebenwirkungen eine hohe Wirksamkeit bei den jeweils vorgesehenen Indikationen und Applikationsformen zu gewährleisten.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es daher, ein Präparat der einleitend genannten Art derart anzugeben, daß eine hohe Wirksamkeit bei gleichzeitiger Reduktion von Nebenwirkungen erreicht wird.

Diese Aufgabe wird erfindungsgemäß dadurch gelöst, daß als Wirkstoff eine Dosis Droloxifene enthalten ist. Die tägliche Dosis sollte mindestens 0,1 mg/kg Körpergewicht betragen, bis der ärztlich angestrebte therapeutische Erfolg eingetreten ist. In der präventiven Anwendung kann die Dosis den individuellen Erfordernissen entsprechend gesenkt werden.

Die Herstellung von Droloxifene wird in der EP-OS 0 054 168 beschrieben. Es handelt sich bei Droloxifene im wesentlichen um modifiziertes Tamoxifen, bei dem eine Hydroxylgruppe bezüglich ihrer Positionierung verändert wurde. Eine Indikation von Droloxifene zur Behandlung von Knochenkrankheiten findet sich in der EP-OS 0 509 317.

Eine weitere Variation bei der pharmakologischen Verwendung von Droloxifene wird in "Droloxifene, A New Anti-oestrogen in Postmenopausal Advanced Breast Cancer: Preliminary Results of a Double-blind Dose-finding Phase II Trial", Peter F. Bruning, Eur. J. Cancer, Vol. 28A, No. 8/9, Seite 1404—1407, 1992, erläutert. Eine andere Verwendung des Wirkstoffes Tamoxifen findet sich im Aufsatz "Antiestrogens. 3. Estrogen Receptor Affinities and Antiproliferative Effects in MCF-7 Cells of Phenolic Analogues of Trioxifene, ...", Charles D. Jones, Larry C. Blaszcak, Mary E. Goettel, Tulio Suarez, Thomas A. Crowell, Thomas E. Mabry, Peter C. Ruenitz und V. Srivatsan, Journal of Medicinal Chemistry 1992, 35, Seite 931—938. Andere Antiöstrogene mit partieller agonistischer Wirkung oder Östrogene mit partieller antagonistischer Komponente, wie z. B. beschrieben im Aufsatz "Comparative Affinity of Steroidal and Nonsteroidal Antioestrogens, Cholesterol Derivatives and Compounds with a Dialkylamino Side Chain for the Rat Liver Antioestrogen Binding Site" Biochemical Pharmacology, Vol. 43, No. 12, pp. 2511—2518, 1992, C.D.M.A. van den Koedijk, C. vis van Heemst, G.M. Elsendoorn, J.H.H. Thijssen und M.A. Blankenstein haben dem Droloxifene ähnliche oder vergleichbare Eigenschaften, Wirkungsweisen und Indikationen.

Die Wirksamkeit von Droloxifen für die vorgesehenen Indikationen ergab sich im Tierversuch, der an Ratten durchgeführt wurde. Die Versuchsergebnisse werden durch die nachfolgenden Tabellen verdeutlicht.

Es wurde ein 13wöchiger Fütterungsversuch mit Droloxifene-Citrat an männlichen und weiblichen Ratten durchgeführt. Neben einer Kontrollgruppe ("C" erhielt das Lösungsmittel von Droloxifene) wurden sechs Behandlungsgruppen mit folgenden Dosierungen geprüft:

Gruppe I:	2 mg/kg Körpergewicht am Tag
Gruppe II:	4 mg/kg Körpergewicht am Tag
Gruppe III:	8 mg/kg Körpergewicht am Tag
Gruppe IV:	16 mg/kg Körpergewicht am Tag
Gruppe V:	30 mg/kg Körpergewicht am Tag
Gruppe VI:	60 mg/kg Körpergewicht am Tag

Folgende Blutparameter wurden 6 beziehungsweise 13 Wochen nach Versuchsbeginn bestimmt:

1. Cholesterin
2. Triglyceride.

# DE 44 01 554 A1

Dabei wurden folgende Ergebnisse ermittelt: Alle Behandlungsgruppen zeigten eine deutliche Senkung der Cholesterinwerte.  
Die höheren Dosisgruppen zeigten darüber hinaus signifikant geringere Triglyceridspiegel; der Fettspiegel im Blut konnte somit wesentlich gesenkt werden.

Cholesterin (mmol/l)			
Männchen			
Gruppe		Woche	Woche
		6	13
C	XM	2.10	1.98
	SD	.21	.23
I	XM	1.21	1.18
	SD	.17	.15
II	XM	1.21	1.11
	SD	.20	.22
III	XM	1.30	1.22
	SD	.18	.17
IV	XM	1.28	1.42
	SD	.23	.20
V	XM	1.32	1.19
	SD	.18	.17
VI	XM	1.16	1.18
	SD	.10	.09

XM - Mittelwert

SD - Standardabweichung

DE 44 01 554 A1

Weibchen

			Woche	Woche
	Gruppe		6	13
5				
10	C	XM	2.58	2.71
		SD	.19	.28
15	I	XM	1.48	1.47
		SD	.22	.20
20	II	XM	1.68	1.57
		SD	.19	.28
25	III	XM	1.60	1.42
		SD	.25	.31
30	IV	XM	1.46	1.33
		SD	.15	.12
35	V	XM	1.43	1.37
		SD	.25	.14
40	VI	XM	1.35	1.31
		SD	.20	.15

XM - Mittelwert

SD - Standardabweichung

DE 44 01 554 A1

Triglyceride (mmol/l)

Männchen

Gruppe		Woche 6	Woche 13	
C	XM	2.82	1.68	5
	SD	.34	.28	10
I	XM	2.57	1.52	15
	SD	.37	.33	20
II	XM	1.65	.85	25
	SD	.36	.20	30
III	XM	1.50	.80	35
	SD	.27	.24	40
IV	XM	.62	.59	45
	SD	.15	.18	50
V	XM	.71	.65	55
	SD	.30	.26	60
VI	XM	.60	.64	65
	SD	.21	.12	

XM - Mittelwert

SD - Standardabweichung

DE 44 01 554 A1

Weibchen

5 10 15 20 25 30 35 40 45	Gruppe		Woche 6	Woche 13
	C	XM	1.62	1.08
		SD	.40	.21
	I	XM	1.29	.96
		SD	.14	.19
	II	XM	.89	.71
		SD	.23	.26
	III	XM	.75	.80
		SD	.30	.24
	IV	XM	.77	.58
		SD	.17	.11
	V	XM	.56	.67
		SD	.12	.15
	VI	XM	.52	.42
		SD	.12	.09

XM - Mittelwert

SD - Standardabweichung

#### Patentansprüche

1. Präparat zur Therapie und Prophylaxe von Erkrankungen, die bei Imbalancen von Plasmalipiden auftreten, dadurch gekennzeichnet, daß als Wirkstoff eine Dosis Droloxifene enthalten ist
2. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Indikation als Lipidsenker vorgesehen ist.
3. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Indikation als Cholesterinsenker vorgesehen ist.
4. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Indikation als Triglyceridsenker vorgesehen ist.
5. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Indikation zur Behandlung der Atherosklerose vorgesehen ist.
6. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Indikation zur Behandlung der Atherosklerose und als Kardioprotektivum vorgesehen ist.
7. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Indikation als Senker der gemischten Hyperlipoproteinämie vorgesehen ist.

DE 44 01 554 A1

8. Präparat nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß eine Indikation als Senker von komplexen Lipiden (Lipoiden), insbesondere von Phospholipiden oder Glykolipiden, vorgesehen ist.
9. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß ein von Droloxifene abgeleitetes Derivat enthalten ist.
10. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß Droloxifene-Zitrat enthalten ist. 5
11. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß Droloxifene als Salz anorganischer Säuren vorliegt.
12. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß Droloxifene als Salz organischer Säuren vorliegt. 10
13. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff als isomere Form von Droloxifene ausgebildet ist.
14. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff als enantiomere Form von Droloxifene ausgebildet ist.
15. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß der Wirkstoff als diastereoisomere Form von Droloxifene ausgebildet ist. 15
16. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 12, dadurch gekennzeichnet, daß Droloxifene als pharmazeutisch verträgliches Salz ausgebildet ist.
17. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosis als Füllung einer Kapsel ausgebildet ist. 20
18. Präparat nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Füllung als eine pulverförmige Substanz ausgebildet ist.
19. Präparat nach Anspruch 17, dadurch gekennzeichnet, daß die Füllung als eine Substanzdispersion ausgebildet ist.
20. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosis im Bereich einer Tablette angeordnet ist. 25
21. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosis in einer dosierbaren Flüssigkeit gelöst ist.
22. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 16, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosis in einer Flüssigkeit dispergiert ist. 30
23. Präparat nach einem der Ansprüche 1 bis 22, dadurch gekennzeichnet, daß die Dosis in einer speziellen galenischen Formulierung mit verzögerter Wirkstofffreisetzung und/oder verlängerter Retention angeordnet ist. 35